

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 57-021348

(43)Date of publication of application : 04.02.1982

(51)Int.Cl.

C07C 69/67
C07D305/12
// A01N 37/12

(21)Application number : 55-097107

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 15.07.1980

(72)Inventor : UCHIDA MINORU
NAKAGAWA KAZUYUKI

(54) 2- 1-METHYL-2-PROPENYL -3-HYDROXYUNDECANOIC DERIVATIVE

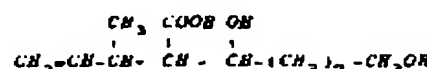
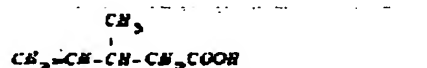
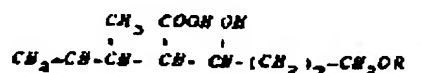
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: 2-(1-Methyl-2-propenyl)-3-hydroxyundecanoic acid derivatives of formula I (R is lower alkanoyl or may form a lactone ring with the hydroxyl at the 3-position).

EXAMPLE: 2-(1-Methyl-2-propenyl)-11-acetoxy-3-hydroxy-undecanoic acid.

USE: Sexual pheromone of smaller tea tortrix or its synthetic intermediate.

PREPARATION: For example, the reaction between compounds of formulae II and III is conducted in a solvent such as diethyl ether in the presence of a base such as lithium diisopropylamide, preferably at -78° CW-40° C to give a compound of formula IV among compounds of formula I.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

BEST AVAILABLE COPY

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁 (JP)
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭57-21348

⑬ Int. Cl.³
C 07 C 69/67
C 07 D 305/12
// A 01 N 37/12

識別記号 庁内整理番号
6556-4H
7043-4C
6526-4H

⑭ 公開 昭和57年(1982)2月4日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 8 頁)

⑮ 2-(1-メチル-2-プロペニル)-3-ヒ
ドロキシウンデカン酸誘導体

⑯ 特 願 昭55-97107
⑰ 出 願 昭55(1980)7月15日
⑱ 発 明 者 内多稔
小松島市大林町字本村11番地

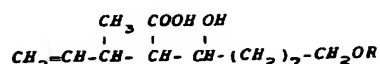
⑲ 発 明 者 中川量之
徳島市川内町大松774番地の1
⑳ 出 願 人 大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2丁目
9番地
㉑ 代 理 人 弁理士 三枝英二 外2名

明 細 書

発明の名称 2-(1-メチル-2-プロペニル)-
3-ヒドロキシウンデカン酸誘導
体

特許請求の範囲

① 一般式



(式中 R は低級アルカノイル基を示す。また 1 位のカルボキシ基と 3 位の水酸基とは結合してラクトン環を形成してもよい。)

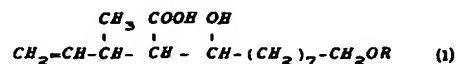
て表わされる 2-(1-メチル-2-プロペニル)-3-ヒドロキシウンデカン酸誘導体。

発明の詳細な説明

本発明は新規な 2-(1-メチル-2-プロペ

ニル)-3-ヒドロキシウンデカン酸誘導体に関する。

本発明の 2-(1-メチル-2-プロペニル)-3-ヒドロキシウンデカン酸誘導体は文献未載の新規化合物であつて、下記一般式 (1) で表わされる。



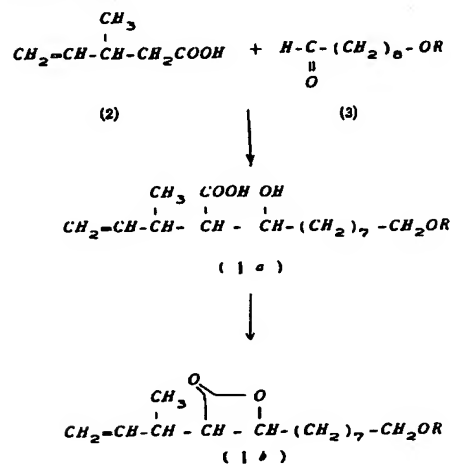
(式中 R は低級アルカノイル基を示す。また 1 位のカルボキシ基と 3 位の水酸基とは結合により結合してラクトン環を形成してもよい。)

本明細書において低級アルカノイル基としては例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ヘキサノイル基等を挙げることに

ができる。

本発明の化合物は種々の方法により製造されるが、その好ましい一例を挙げれば例えば下記反応行程式-1に示す方法に従い製造される。

反応行程式-1



ルエーテル、テトラヒドロフラン、モノグリム、ジグリム等のエーテル類、 α -ヘキサン、石油エーテル、シクロヘキサン等の飽和炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類等を挙げることができる。化合物(2)と化合物(3)との使用割合としては特に制限がなく広範囲から適宜選択でき、通常前者に対して後者を等モル～過剰量程度、好ましくは等モル～1.5倍モル量用いるのがよい。該反応は通常-78℃～室温程度、好ましくは-78℃～-40℃程度にて行なわれ、一般に3～10時間程度にて反応は終了する。

化合物(1a)のラクトン化には通常のラクトン形成反応の反応条件を広く適用できる。該反応は例えば縮合剤の存在下適当な溶媒中にて有利に進

特開昭57-21348(2)

(式中Rは前記に同じ。)

化合物(2)と化合物(3)との反応には通常のアルドール縮合反応の反応条件を広く適用できる。該反応は例えば塩基の存在下適当な溶媒中にて有利に進行する。塩基としては通常のアルドール縮合で使用される塩基を広く使用でき、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウム*N*-イソプロピルシクロヘキシルアミド、リチウムジエチルアミド、 α -ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等を挙げることができる。斯かる塩基の使用量としては特に限定がなく広い範囲内で適宜選択することができるが、通常化合物(2)に対して2倍モル量～過剰量程度、好ましくは2～2.5倍モル量用いるのがよい。また溶媒としては反応に影響を及ぼさないものを広く使用でき、例えばジエチ

行する。縮合剤としては通常のリクソン形成反応で用いられる縮合剤を広く使用でき、例えば無水酢酸、無水プロピオン酸等の低級脂肪酸の酸無水物、オルト酢酸エチル、オルト酢酸エチル等のオルトエステル類、クロル酢酸エチル、クロル酢酸エチル等のハロゲン置換カルボン酸のエステル類、塩化ベンゾイル等の酸ハロゲン化物、五酸化リン等の脱水剤、塩化ベンゼンスルホン等のアリールスルホンハロゲン化合物、塩酸、硫酸等の鉱酸、*p*-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等のアリールスルホン酸類、塩化チオニル等を挙げることができる。斯かる縮合剤の使用量としては特に限定がなく広い範囲内で適宜選択することができるが、通常化合物(1a)に対して等モル量～過剰量程度、好ましくは2～3倍モル量用

いるのがよい。また溶媒としては反応に影響を及ぼさないものを広く使用でき、例えばベンゼン、クロロホルム、ジクロルメタン、ジメチルホルムアミド、ピリジン等、好ましくはピリジンを挙げることができる。該反応は通常 $-20^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $0\sim 10^{\circ}\text{C}$ にて進行し、一般に5～10時間程度にて反応は終了する。

本発明において出発原料として用いられる化合物(2)及び化合物(3)はいずれも公知の化合物である。化合物(2)は好ましくは下記反応行程式-2に示す方法に従い製造される。

反応行程式-2

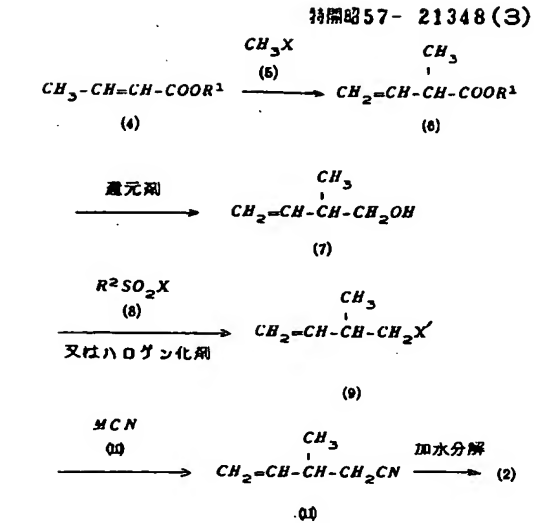
ルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基又はアラシルスルホニルオキシ基を、 M はアルカリ金属原子又はアルカリ土類金属原子をそれぞれ示す。)

反応行程式-2において R^1 、 R^2 、 X 及び M で示される各基はより具体的に以下通りである。

低級アルキル基…メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等。

アリール基…フェニル、4-メチルフェニル、2-メチルフェニル、4-ニトロフェニル、4-メトキシフェニル、3-クロルフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル基等。

アラシル基…ベンジル、2-フェニルエチル、4-フェニルブチル、4-メチルベンジル、



(式中 R^1 は低級アルキル基を、 R^2 は低級アルキル基、アリール基又はアラシル基を、 X はハロゲン原子を、 X' はハロゲン原子、アルカンス

2-メチルベンジル、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、3-クロルベンジル、 α -ナフチルメチル基等。

ハロゲン原子…塩素、臭素、弗素、沃素等。

アルカンスルホニルオキシ基…メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、イソプロパンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ、ブタンスルホニルオキシ、*tert*-ブタンスルホニルオキシ、ペンタンスルホニルオキシ、ヘキサンスルホニルオキシ基等。

アリールスルホニルオキシ基…フェニルスルホニルオキシ、4-メチルフェニルスルホニルオキシ、2-メチルフェニルスルホニルオキシ、4-ニトロフェニルスルホニルオキシ、4-メトキシフェニルスルホニルオキシ、3-クロルフェニ

ルスルホニルオキシ、 α -ナフチルスルホニルオキシ基等。

アラルキルスルホニルオキシ基…ベンジルスルホニルオキシ、2-フェニルエチルスルホニルオキシ、4-フェニルブチルスルホニルオキシ、4-メチルベンジルスルホニルオキシ、2-メチルベンジルスルホニルオキシ、4-ニトロベンジルスルホニルオキシ、4-メトキシベンジルスルホニルオキシ、3-クロルベンジルスルホニルオキシ、 α -ナフチルメチルスルホニルオキシ基等。

アルカリ金属原子…ナトリウム、カリウム等。

アルカリ土類金属原子…カルシウム等。

化合物(4)と化合物(5)との反応は例えば塩基性化合物の存在下適当な溶媒中にて行なわれる。塩基性化合物としては例えば水素化ナトリウム、カリ

ウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウム

時間程度で反応は終了する。

化合物(6)の還元は一般に適当な溶媒中にて行なわれる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさないものを広く使用でき、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジグライム等を挙げることができる。また還元剤としてはエステルをアルコールに還元する還元剤を広く使用でき、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化銅ナトリウム等、好ましくは水素化アルミニウムリチウムを挙げることができる。斯かる還元剤を化合物(6)に対して通常大過剰量用いるのがよい。該反応は通常-60~50℃程度、好ましくは-30℃~室温にて行なわれ、一般に10分~3時間程度で反応は終了する。

化合物(7)と化合物(8)との反応は一般に脱酸剤の

特開昭57-21348(4)

ウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム*N*-イソプロピルシクロヘキシルアミド、リチウムジエチルアミド等を挙げることができ、また溶媒としては例えばジオキサン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等を挙げることができる。化合物(4)と化合物(5)との使用割合としては特に限定されず、広範囲から適宜選択できるが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度以上、好ましくは等モル~2倍モル量用いるのがよい。該反応は通常-78~70℃程度、好ましくは-78℃~室温付近にて行なわれ、一般に0.5~12時

存在下適当な不活性溶媒中にて行なわれる。脱酸剤としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、キノリン等を例示でき、また不活性溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ピリジン等を例示できる。化合物(7)と化合物(8)との使用割合としては特に限定されず広い範囲内から適宜選択することができるが、通常前者に対して後者を等モル量程度以上、好ましくは等モル~2倍モル量用いるのがよい。該反応は通常-30~50℃程度、好ましくは0℃~室温付近にて行なわれ、一

般に1~12時間程度で反応は終了する。

化合物(7)とハロゲン化剤との反応は適当な不活性溶媒中にて行なわれる。用いられる不活性溶媒としては例えばジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類等を挙げることができる。またハロゲン化剤としては例えば*N,N*-ジエチル-1,2,2-トリクロルエチルアミド、五塩化リン、五臭化リン、オキシ塩化リン等を挙げることができる。ハロゲン化剤の使用量としては特に限定がなく広い範囲内で適宜選択することができるが、化合物(7)に対して通常少なくとも2倍モル量程度、好ましくは過剰量用いられる。該反応は通常室温~100℃程度、好ましくは40~70℃にて行なわれ、一般に1~6時間程度で反応は終了する。

を例示でき、化合物(4)に対して通常少なくとも2倍モル量程度、好ましくは2~5倍モル量用いられる。また酸としては塩酸、硫酸等を例示でき、化合物(4)に対して通常大過剰量用いられる。用いられる溶媒としては例えば水、メタノール、エタノール、エチレングリコール等を挙げることができる。該加水分解反応は通常100~150℃程度、好ましくは100~130℃にて行なわれ、一般に5~15時間程度で反応は終了する。

新しく得られる各々の行程の目的化合物は、通常の分離手段により容易に単離精製することができる。該分離手段としては、例えば溶媒抽出法、蒸気法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

特開昭57-21348(5)

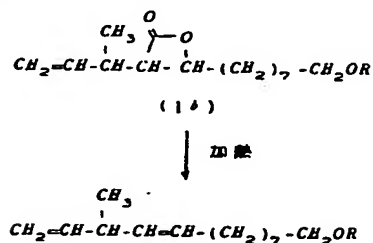
化合物(9)と化合物(4)との反応は、両者を適当な溶媒中にて加熱することにより行なわれる。用いられる溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロルメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を挙げることができる。化合物(4)の使用量としては特に限定がなく広い範囲から適宜選択すればよいが、化合物(9)に対して通常少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル~2倍モル量用いられるのがよい。該反応は通常40~100℃程度、好ましくは40~70℃程度にて行なわれ、一般に5~20時間程度で反応は終了する。

化合物(4)の加水分解は塩基又は酸の存在下適当な溶媒中にて加熱することにより行なわれる。塩基としては水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等

尚本発明は光学異性体も当然に包含するものである。

本発明の化合物は、下記反応行程式-3に示す如くチヤノコカクモンハマキ類の性フィロモンである化合物(4)を合成するための中間体として有用であると共に、それ自身性フィロモン活性を有しておりチヤノコカクモンハマキ類の性フィロモンとしても有用である。

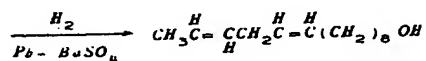
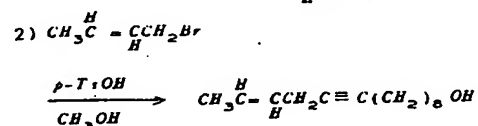
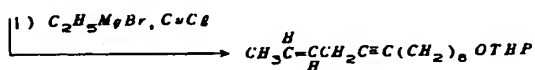
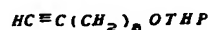
反応行程式-3



(式中 R は前記に同じ。)

従来化合物の製造法としては例えば下記反応
行程式 - 4 に示す方法が知られている (Tsunomu
Negishi, Taketoshi Ishiwatari, Minoru Uchida
and Shoji Arano, Appl. Ent. Zool., 14 (4),
478-483 (1979) 参照)。

反応行程式 - 4



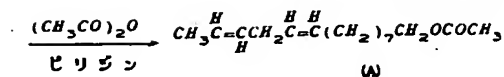
体とを含有しており、これらは慣用の精製手段に
より簡単に分離できることは言うまでもない。

以下に参考例及び実施例を挙げる。

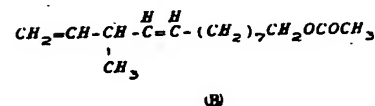
参考例 1

ジイソプロピルアミン 14.4 g、1.57 N -
-ブチルリチウムの n - ヘキサン溶液 74 ml 及び
乾燥テトラヒドロフラン 120 ml からリチウムジ
イソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液を
調整する。この溶液にアルゴン気流下 - 70℃ で
攪拌しながら乾燥リン酸ヘキサメチルトリアミド
24 ml 及びクロトン酸エチル 13.6 g を加え、
30 分間攪拌する。次いでヨウ化メチル 21.6 g
を滴下し、徐々に室温まで温度を上げながら 3 時
間攪拌する。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶
液に投入し、エーテルで抽出する。エーテル溶液

特開昭57-21348 (6)



+



(B)

しかしながら上記従来の方法では、化合物 (B) が
主生成物であり、化合物 (A) (化合物 (B) に相当する)
は副生成物として僅か 10 劣程度の割合で生成す
るに過ぎず、しかも化合物 (A) と化合物 (B) とを分離、
精製するのに煩雑な操作を必要とする。これに対
して本発明の化合物 (1A) を原料として用い上記
反応行程式 - 3 に示す方法に従えば、簡便な操作
で目的とする化合物 (B) を高純度且つ高収率にて製
造し得る。得られる化合物 (B) はシス体とトランス

は硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。残渣
を減圧蒸留して無色液体のエチル 2 - メチル -
3 - ブテノエート 10.1 g を得る。

沸点 40 ~ 45℃ (2.5 mm Hg)

参考例 2

水酸化リチウムアルミニウム 3 g を乾燥エーテ
ル 100 ml に懸濁する。この懸濁液に氷浴攪拌下
エチル 2 - メチル - 3 - ブテノエート 10 g
の乾燥エーテル 20 ml 溶液を滴下する。氷浴下
にて 1 時間、さらに室温で 1 時間攪拌する。水 3 ml
及び 20 劣水酸化ナトリウム水溶液 20 ml を注意
深く滴下し、過剰の水酸化リチウムアルミニウム
を分解する。析出物を除去し、エーテルで洗浄す
る。エーテル溶液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マ
グネシウムで乾燥する。常圧で分留管をつけてエ

ーテルを留去する。分留管付きクライゼンフラスコで蒸留して無色液体の2-メチル-3-ブテン-1-オール5.1gを得る。

沸点 120~127℃

参考例3

2-メチル-3-ブテン-1-オール18gを乾燥ピリジン100mlに溶解する。この溶液に氷冷搅拌下アートルエンスルホニルクロリド47.9gを加え、0~5℃にて2時間攪拌する。反応液を氷水に投入しエーテルで抽出する。エーテル溶液を硫酸銅水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。エーテルを留去し、1-トリシロキシ-2-メチル-3-ブテン40.8gを得る。シアン化カリウム16.6gを乾燥ジメチルスルホキシド100mlに溶解し、40℃攪拌

水層を濃塩酸で酸性とし、エーテル抽出を行なう。エーテル溶液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。エーテルを留去後残液を減圧蒸留して無色液体の3-メチル-4-ペンテン酸8.6gを得る。

沸点 80~85℃ (15mmHg)

n_D^{20} 1.4315

参考例5

3-(1-メチル-2-プロペニル)-4-(8-アセトキシオクチル)オキセタン-2-オン0.15gを140~150℃にて2時間加熱する。冷却後カルムクロマトグラフィー(メルク社、キーゼルゲル60)で精製する。α-ヘキサノエーテル(50:1)で溶出して無色液体の11-メチル-9,12-トリデカジエニルアセテート

特開昭57-21348(7)

下上記で得られる1-トリシロキシ-2-メチル-3-ブテン40.8gを滴下する。60℃にて16時間攪拌する。反応液を氷水に投入し、エーテルにて抽出する。エーテル溶液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。分留管をつけてエーテルを留去する。残液を減圧蒸留して無色液体の3-メチル-4-ペンテンニトリル8.8gを得る。

沸点 42~43℃ (15mmHg)

参考例4

水酸化カリウム15.6gを水20mlに溶解し、次いで3-メチル-4-ペンテンニトリル8.8g及びエチレングリコール60mlを加えて120~130℃にて9時間加熱する。冷却後反応液を水で希釈し、エーテル抽出して中性物質を除去する。

0.1gを得る。

沸点 140~150℃ (0.25mmHg)

n_D^{20} 1.4550

実施例1

ジイソプロピルアミン1.3g、1.45N-α-ブチルリチウムのα-ヘキサン溶液8.6ml及び乾燥テトラヒドロフラン13mlからリチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液を調整する。この溶液にヘキサメチルリン酸トリアミド1mlを加えた後、0℃にて攪拌しながら3-メチル-4-ペンテン酸0.6gの乾燥テトラヒドロフラン5ml溶液を滴下する。室温にて2時間攪拌し、ジアニオンを生成せしめる。また他のフラスコに9-アセトキシ-ノナール1gの乾燥テトラヒドロフラン5ml溶液を入れ、-70℃に冷却する。

アルゴン気流下同温度で攪拌しながら上記で生成するジアニオンのテトラヒドロフラン溶液を滴下し、 -70°C にて3時間攪拌する。次いで同温度で攪拌下10%塩酸40mlを滴下する。室温まで戻しエーテルで抽出する。エーテル溶液を飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥する。エーテルを留去し、カラムクロマトグラフィーで精製する。クロロホルム-メタノール(50:1)で溶出して2-(1-メチル-2-プロペニル)-11-アセトキシ-3-ヒドロキシウンデカン酸1.4gを得る。この化合物はNMRスペクトルにより同定する。

NMRスペクトル δ ppm (90MHz, CCl_4)

1.27 (14H, br. s)

1.00 ~ 1.20 (3H, m)

オン0.2gを得る。この化合物はNMRスペクトルにより同定する。

NMRスペクトル δ ppm (90MHz, CCl_4)

1.00 ~ 1.20 (3H, m)

1.32 (14H, br. s)

1.95 (3H, s)

2.40 ~ 3.40 (2H, m)

3.96 (2H, s, $J=6\text{Hz}$)

4.00 ~ 4.20 (1H, m)

4.90 ~ 6.00 (3H, m)

(以上)

代理人 井野士 三 枝 英 二

特開昭57-21348(B)

1.97 (3H, s)

2.10 ~ 3.90 (3H, m)

3.98 (2H, s, $J=6\text{Hz}$)

4.90 ~ 6.20 (3H, m)

実施例2

2-(1-メチル-2-プロペニル)-11-アセトキシ-3-ヒドロキシウンデカン酸0.3gを乾燥ピリジン6mlに溶解する。氷冷攪拌下ベンゼンスルホニルクロライド0.35gを加え、30分間攪拌する。冷蔵庫で一晩放置後反応液を氷水に投入し、エーテルで抽出する。エーテル溶液を硫酸銅水溶液、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。エーテルを留去して3-(1-メチル-2-プロペニル)-4-(8-アセトキシオクチル)オキセタン-2-

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.